

WARTAZOA Vol. 17 No. 4 Th. 2007

PERANAN IMUNOMODULATOR ALAMI (*Aloe vera*) DALAM SISTEM IMUNITAS SELULER DAN HUMORAL

ENING WIEDOSARI

Balai Besar Penelitian Veteriner, Jl. R.E. Martadinata No. 30, Bogor 16114

(Makalah diterima 24 Agustus 2007 – Revisi 3 Desember 2007)

ABSTRAK

Lidah buaya (*Aloe vera*) merupakan tanaman yang termasuk dalam famili *Liliaceae* mudah tumbuh segala iklim. Tanaman ini mengandung senyawa acemannan (acetylated mannan) berkhasiat sebagai biofarmaka yang mempunyai efek sebagai imunomodulator pada hewan. Efek imunomodulator zat tersebut cepat meningkatkan aktivitas sel-sel efektor seperti limfosit dan makrofag sehingga memproduksi dan melepas sitokin, interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12 dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF α). Aktivitas acemannan yang utama adalah dalam meningkatkan maturasi sel limfosit T-helper CD4⁺ menjadi sel Th1 dan imunitas non-spesifik dengan meningkatkan sintesis sitokin. Dengan demikian fungsi ekstrak *Aloe vera* dapat dipakai untuk mengatasi penyakit yang disebabkan oleh agen infeksius (bakteri dan virus) yang bersifat intraseluler. Tetapi penelitian yang lebih terarah terutama terhadap ekstrak total dari *Aloe vera* masih diperlukan, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai tanaman obat tradisional.

Kata kunci: *Aloe vera*, imunomodulator, sitokin

ABSTRACT

ROLE OF NATURAL IMMUNOMODULATOR (*ALOE VERA*) IN CELLULAR AND HUMORAL IMMUNE RESPONSES

Aloe vera belongs to a group of *Liliaceae* family plant and cultivated worldwide. It possesses acemannan (acetylated mannan), which has a significant pharmacological property. The acemannan has an immunomodulatory activity when administered to animals. The major immunomodulating effect includes the activation of immune effector cells, such as lymphocytes and macrophages, resulting in the production of cytokines, interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12 and tumor necrosis factor alpha (TNF α). In particular, this extract can modulate the differentiation capacity of CD4⁺T cells to mature into Th1 subsets and enhance the innate cytokine response. As a consequence, this extract will have a profound effect in controlling disease, caused by intracellular infectious agents (bacteria and viruses). However, further studies are needed to determine the immunomodulating effects of *Aloe vera* in multi-component extracts equivalent to what are being used commonly in traditional medicine.

Key words: *Aloe vera*, immunomodulator, cytokines

PENDAHULUAN

Imunomodulator adalah substansi atau obat yang dapat memodulasi fungsi dan aktivitas sistem imun. Imunomodulator dibagi menjadi 3 kelompok: i) imunostimulator, berfungsi untuk meningkatkan fungsi dan aktivitas sistem imun, ii) imunoregulator, artinya dapat meregulasi sistem imun, dan iii) immunosupresor yang dapat menghambat atau menekan aktivitas sistem imun. Kebanyakan tanaman obat yang telah diteliti membuktikan adanya kerja imunostimulator, sedangkan untuk immunosupresor masih jarang dijumpai. Pemakaian tanaman obat sebagai imunostimulator dengan maksud menekan atau mengurangi infeksi virus dan bakteri intraseluler, untuk mengatasi imunodefisiensi atau sebagai perangsang pertumbuhan sel-sel pertahanan tubuh dalam sistem imunitas (BLOCK dan MEAD, 2003). Bahan yang dapat menstimulasi sistem imun

disebut *biological response modifiers* (BRM), dibagi menjadi dua kelompok yaitu bahan biologis dan sintetik. Yang termasuk bahan biologis diantaranya adalah sitokin (interferon), hormon timus dan antibodi monoklonal, sedangkan bahan sintetik antara lain adalah senyawa muramil dipeptida (MDP) dan levamisol (TIZARD, 2000).

Pada prinsipnya kerja sistem imun dalam menghadapi invasi bahan asing dari luar tubuh bekerja secara serempak, ibaratnya seperti suatu konser musik dengan sel limfosit T-helper (Th)CD4⁺ sebagai *dirigen*-nya. Dengan kata lain, suseptibilitas dan resistensi hewan terhadap infeksi mikroba sangat tergantung pada aktivitas dari sel ThCD4⁺ yang berdiferensiasi menjadi 2 kelompok berdasarkan pola sekresi sitokin, yakni pola respon Th1 dan pola respon Th2. Sitokin merupakan protein pembawa pesan kimiawi, atau mediator komunikasi interseluler

berperan mengendalikan respon imun baik pada sistem imunitas seluler maupun humoral (TIZARD, 2000).

Selama ini sudah banyak dilakukan penelitian menggunakan sitokin rekombinan sebagai imunomodulator, dan beberapa hasilnya membuktikan potensi sitokin rekombinan interferon- γ (IFN- γ) yang dikombinasikan dengan vaksin. Penambahan IFN- γ pada vaksin malaria telah dicoba pada mencit yang bersifat imunokompromais sebagai adjuvan (HEATH *et al.*, 1989). Selain itu apabila IFN- γ diberikan bersama vaksin subunit *vesicular stomatitis virus* (ANDERSON *et al.*, 1989) dan vaksin influenza (CAO *et al.*, 1992) menaikkan titer antibodi, sehingga dapat mencegah terjadinya penyakit yang disebabkan oleh virus tersebut. IFN- γ yang diberikan bersama vaksin dapat meningkatkan aktivitas sel T sehingga menginduksi imunitas humoral (LAWMAN *et al.*, 1990). IFN- γ juga memiliki kemampuan sebagai faktor aktivasi makrofag, sehingga kemampuannya meningkat dalam membunuh virus, parasit dan bakteri intraseluler (DIEMER *et al.*, 1998). Pemberian *chicken interferon- γ* (ChIFN- γ) pada ayam umur 1 hari meningkatkan daya proteksi pada saat ditantang (*challenge*) dengan virus *Newcastle Disease* (ND) strain La Sota (MARCUS *et al.*, 1999). Namun demikian ada beberapa faktor yang dapat menghambat penggunaan sitokin rekombinan, karena molekul sitokin bersifat tidak stabil dan mudah mengalami degradasi. Pemberian sitokin sering menyebabkan efek negatif seperti terjadinya *neutrophilia* atau defektif fungsi neutrofil, *lymphopenias* dan *monocytopenia* (LOWENTHAL *et al.*, 2000).

Oleh karena itu, diperlukan alternatif lain yaitu dengan memanfaatkan tanaman tradisional yang termasuk dalam kelompok imunomodulator. Obat nabati melalui ekspresi sitokin dapat mempengaruhi mekanisme pertahanan atau sistem imunitas tubuh yang meliputi sistem imunitas spesifik dan nonspesifik (SPELMAN *et al.*, 2006). Indonesia memiliki keanekaragaman hayati nomor dua di dunia setelah Brasil dengan ribuan spesies tumbuhan yang tersebar di hutan tropika (HAKIM, 2002). Berbagai komponen bioaktif yang terdapat di dalam tumbuhan dan bermanfaat bagi kesehatan telah dikembangkan sebagai obat sintetis atau masih digunakan dalam bentuk ramuan beberapa simplisia tumbuhan yang dikenal dengan istilah jamu (SUMARYONO, 2002). Penelitian tentang pemanfaatan tanaman tradisional sebagai imunomodulator berkaitan dengan ekspresi sitokinnya telah banyak dilakukan (SPELMAN *et al.*, 2006). Pada kesempatan ini akan dibahas tentang peranan lidah buaya (*Aloe vera*) sebagai imunostimulator dan mekanismenya dalam memodulasi sistem imun secara sitotoksitas seluler (pola respon Th1), merupakan sistem mekanisme pertahanan yang sangat penting terhadap patogen intraseluler seperti virus, beberapa jenis bakteri dan parasit.

LIDAH BUAYA (*Aloe vera*) SEBAGAI IMUNOMODULATOR

Pemanfaatan obat-obatan tradisional yang berasal dari tanaman semakin diminati karena tidak mempunyai efek samping seperti halnya obat-obatan dari bahan kimia atau sintetis (SUMARYONO, 2002). Lidah buaya (*Aloe vera*) merupakan salah satu tanaman obat dari suku *Liliaceae*, tanaman ini berasal dari Afrika, masuk Indonesia sekitar abad ke-17, mempunyai daya adaptasi tinggi dan kegunaan beraneka ragam. Pada umumnya, tanaman ini dapat diperbanyak secara vegetatif melalui anakan, sehingga akan lebih cepat tumbuh (RAHAYUNI *et al.*, 2002). Dengan demikian, *Aloe vera* merupakan salah satu jenis tanaman obat tradisional yang potensial untuk dikembangkan di Indonesia. Ekstrak berupa gel mengandung zat aktif monosakarida dan polisakarida (terutama dalam bentuk mannosa) yang disebut acemannan (*acetylated mannose*), mempunyai efek pada sistem imunitas tubuh hewan. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* tanaman ini juga telah banyak dilakukan, terutama pada model hewan coba dan diketahui bahwa *Aloe vera* memiliki efek dan khasiat sebagai antikanker, antiinflamasi, antidiabetik, antimikroba dan antioksidan (KAUFMAN, 1999). Pemanfaatan lidah buaya sebagai imbuhan pakan (*feed additive*) mampu menekan konversi pakan (3,5%) dalam pakan ayam pedaging (SINURAT *et al.*, 2003). Penambahan gel lidah buaya juga terbukti efektif sebagai zat antibiotik dengan menurunkan populasi bakteri aerobik pada saluran pencernaan ayam petelur (PASARIBU *et al.*, 2005).

Pemakaian oral *Aloe vera* dibatasi karena efek samping yang ditimbulkan dari *Aloe vera*, seperti alergi, efek toksik subkronik terhadap mukosa tubuler, kelenjar limfe mesenterik dan lamina propia (ZHOU *et al.*, 2003), serta efek toksik terhadap sel sehingga menghambat produksi spesifik oksigen reaktif dari sel PMN (*polimorphonuklear*) (AVILA *et al.*, 1997). Akan tetapi IKENO *et al.* (2002) menyebutkan bahwa *Aloe vera* dalam jangka panjang, sama sekali tidak menimbulkan efek samping yang membahayakan.

Dari penelitian diketahui, apabila acemannan diinkubasi bersama suspensi monosit, respon limfosit T akan meningkat terhadap lektin dan akan meningkatkan sekresi IL-1 (WOMBLE dan HELDEMAN, 1988). Selanjutnya diketahui bahwa, acemannan merupakan fraksi karbohidrat yang diisolasi dari gel daun *Aloe vera* dapat menstimulasi makrofag *cell line* RAW 264 (ZHANG dan TIZARD, 1996), menyebabkan peningkatan produksi sitokin IL-6 dan TNF- α , pelepasan nitrit oksida, ekspresi molekul permukaan dan perubahan morfologi dari sel makrofag. Efek imunostimulan dari acemannan terhadap makrofag dilaporkan oleh STUART *et al.* (1997), bahwa pemberian acemannan secara *in vitro* ke dalam suspensi sel peritoneal mencit galur

C57BL/6 dapat meningkatkan *respiratory burst*, fagositosis, aktivitas *killing* terhadap sel target *Candida albicans*. Stimulasi acemannan terhadap makrofag terjadi melalui reseptor mannososa yang terdapat di permukaan sel makrofag.

Sebagai imunomodulator, *Aloe vera* dapat meningkatkan aktivitas anti-kanker pada pengobatan menggunakan melatonin (LISSONI *et al.*, 1998). Acemannan meningkatkan aktivitas makrofag dari sistem imun sistemik terutama dalam darah dan limpa serta meningkatkan produksi NO makrofag (DJERABA dan QUERE, 2000). Fraksi karbohidrat dari gel *Aloe vera* (acemannan) dapat meningkatkan produksi IL-12 dan maturasi dari sel dendritik sehingga sel dendritik sebagai *antigen presenting cell* (APC) dapat meningkatkan ekspresi molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II (LEE *et al.*, 2001), dengan demikian fungsi limfosit ThCD4⁺ menjadi optimal. Sebelumnya dilaporkan bahwa pemberian acemannan yang bersamaan dengan vaksin NDV (*Newcastle disease virus*) dan IBDV (*Infectious bursal disease virus*) pada ayam pedaging (setelah menetas) menyebabkan kenaikan titer antibodi (CHINNAH *et al.*, 1992).

PERKEMBANGAN SEL LIMFOSIT T-helperCD4⁺ (ThCD4⁺)

Dalam penelitian diketahui, bahwa diferensiasi sel ThCD4⁺ berperan penting pada mekanisme efektor. Sel-sel efektor berfungsi memproduksi dan melepas sitokin (sel Th), sel yang membunuh virus dan mikroba (sel NK/*natural killer* dan makrofag), sel yang membunuh sel yang terinfeksi (*CTL/cytotoxic cells*) atau melepas antibodi (sel B yang berdiferensiasi). Telah diketahui bahwa sel ThCD4⁺ berdiferensiasi menjadi 2 subset berdasarkan pola sekresi sitokin setelah distimulasi oleh antigen. Subset limfosit Th1 melalui produksinya yaitu interferon- γ (IFN- γ), IL-2 dan IL-12. Sedangkan subset Th2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 dan IL-10. Sitokin yang dihasilkan sel Th1 menghambat kerja sel Th2, demikian pula sebaliknya sehingga respon imun cenderung memilih salah satu pola respon, pola respon Th1 atau pola respon Th2. (TIZARD, 2000). IL-12 merupakan sitokin utama dan terpenting dalam menginduksi ke subset Th1, secara *in vitro* maupun *in vivo* (TRINCHIERI, 1995). Dilaporkan bahwa produk bakterial yang menghantar menuju ke subset Th1 ternyata bekerja melalui produksi IL-12 oleh *antigen presenting cell* (APC) seperti makrofag (HSIEH *et al.*, 1993). Kegagalan diferensiasi ke subset Th1 dan penurunan respon hipersensitivitas tipe lambat terjadi karena mencit mengalami defisiensi gen IL-12 atau defisiensi protein *signaling* STAT-4 (GULER *et al.*, 1996).

IFN- γ berperan penting dalam pembentukan subset Th1, hal ini terbukti dari pengujian *in vitro* bahwa netralisasi terhadap IFN- γ dapat menghambat pembentukan subset Th1 tetapi sebaliknya meningkatkan pembentukan subset Th2 (ABBAS *et al.*, 1996). Studi menggunakan mencit transgenik diketahui bahwa makrofag mencit yang tidak sensitif terhadap IFN- γ tidak efisien dalam proses pembentukan subset Th1 karena mencit tersebut tidak mampu memproduksi IL-12 (GAZZINELLI *et al.*, 1993). Pembentukan subset Th1 adalah dalam mempertahankan subunit $\beta 2$ dari reseptor IL-12, sehingga tetap mempertahankan sensitivitas sel T terhadap IL-12. Penghambatan perkembangan dari fenotipe Th2 terdiri dua cara, yakni: IFN- γ menghambat sintesis IL-4 oleh sel T yang distimulasi antigen. Hal ini berarti IFN- γ menghambat produksi sitokin yang diperlukan guna menghantar pembentukan fenotipe Th2; IFN- γ menghambat ekspansi sel Th2 dengan cara menghambat langsung proliferasi sel-sel Th2 tersebut. Jadi IFN- γ secara simultan mempromosikan imunitas seluler melalui pembentukan sel-sel Th1 (ABBAS *et al.*, 1996).

Percobaan yang dilakukan pada mencit yang dihilangkan gen IFN- γ dan reseptornya menunjukkan bahwa mencit itu mengalami berbagai cacat imunologik, diantaranya peningkatan kerentanan terhadap infeksi dengan mikroorganisme intraseluler, penurunan produksi nitrit oksida oleh makrofag, penurunan ekspresi molekul MHC kelas II pada permukaan makrofag setelah infeksi dengan *mycobacteria*, penurunan kadar IgG2 dan IgG3 dalam serum dan defek fungsi sel NK (TIZARD, 2000).

Dari uraian di atas setidaknya menggambarkan bahwa zak aktif acemannan yang dikandung lidah buaya dapat berfungsi sebagai imunomodulator dengan meningkatkan fungsi dan aktivitas sistem imun yang cenderung berpolarisasi ke arah Th1. Respon ini ditunjukkan dengan meningkatkan aktivitas sel makrofag dan sel dendritik sebagai *antigen presenting cells* (APC) (DJERABA dan QUERE, 2000; LEE *et al.*, 2001). Acemannan meningkatkan aktivitas makrofag dilakukan melalui reseptor manosa yang terdapat di permukaan selnya, sedangkan terhadap sel dendritik melalui peningkatan ekspresi molekul MHC kelas II. Respon ini memacu transkripsi ke dua gen APC tersebut untuk memproduksi IL-12, yang akhirnya memacu diferensiasi sel ThCD4⁺ menjadi sel efektor Th1 dan memproduksi IFN- γ . Selanjutnya IFN- γ berperan dalam fungsi kritis imunitas nonspesifik dan spesifik, yaitu mengaktifkan makrofag, merangsang ekspresi MHC kelas I dan II APC, merangsang efek sitolitik sel *natural killer* (NK) dalam melisis sel-sel yang terinfeksi virus dan bekerja terhadap sel B dalam *switching* subkelas IgG yang berpartisipasi dalam eliminasi mikroba.

Peranan interferon- γ (IFN- γ) dalam aktivasi makrofag dan imunitas non-spesifik

IFN- γ memiliki kemampuan sebagai faktor aktivasi makrofag. IFN- γ dapat menginduksi makrofag guna meningkatkan kemampuannya dalam membunuh bakteri intraseluler, parasit maupun sel neoplastik secara non-spesifik. IFN- γ mereduksi suseptibilitas makrofag terhadap infeksi mikroba dan meningkatkan pengenalan target pada fase awal dari imunitas non-spesifik melalui regulasi protein permukaan sel makrofag. Dengan menggunakan model hewan percobaan mencit yang mengalami gangguan gen untuk IFN- γ , reseptor rantai α atau protein signaling IFN STAT-1, mencit akan mati setelah ditantang dengan mikroba patogen, seperti *Mycobacterium bovis*, *Listeria monocytogenes* dan *Leishmania major* (KAUFMANN, 1993; REINER dan LOCKSLEY, 1995; SHER dan COFFMAN, 1992).

Makrofag yang telah diaktivasi membunuh target mikrobial menggunakan berbagai macam substansi toksik seperti oksigen reaktif dan nitrogen intermediet yang diinduksi oleh IFN- γ . Sebagian besar dari fungsi anti-mikrobial dari makrofag yang diaktivasi dengan IFN- γ dilakukan oleh oksida nitrit (NO) atau melalui oksigen reaktif. NO diproduksi oleh makrofag yang telah diaktivasi dengan cara menginduksi *nitric oxide synthase* (iNOS). Gen yang mengkode iNOS diaktivasi secara transkripsional setelah sel makrofag menerima pemberian IFN- γ bersama dengan berbagai signal kedua yang akan mengaktivasi faktor transkripsi NF- κ B, seperti *tumor necrotic factor* (TNF- α), IL-1 dan endotoksin bakterial. Enzim tersebut mengkatalis konversi dari L-arginin menjadi L-citrulline yang menghasilkan gas NO toksik dalam jumlah yang besar (ABU-SOUD dan STUEHR, 1993).

NO membunuh target melalui salah satu dari 2 macam mekanisme yang telah diketahui. NO membunuh kompleks besi-nitrosil dengan Fe-S, menyebabkan inaktivasi dari rantai transport elektron mitokondria. Alternatif yang lain adalah, NO bereaksi dengan anion superoksida membentuk peroksida nitrit yang akan segera rusak setelah protonisasi membentuk senyawa radikal hidroksil yang sangat toksik. Bukti yang menunjukkan peran makrofag dalam membunuh parasit intraseluler ditunjukkan dalam studi tentang *Leishmania* (LIEW dan COX, 1991). Mencit yang diberi inhibitor iNOS analog L-arginine, N-monomethyl-L-arginine (NMMA) tidak dapat mencegah infeksi parasit *Leishmania* pada telapak kakinya.

Peranan interferon- γ (IFN- γ) dalam presentasi antigen

Peran imunoregulasi dari interferon adalah kemampuannya dalam mempromosi fase induktif dari

respon imun. IFN terlibat dalam pembentukan dan presentasi peptida antigenik di permukaan sel. Di antara anggota famili interferon, IFN- γ -lah yang mempunyai kemampuan unik dalam meregulasi ekspresi molekul MHC kelas II, sehingga dapat meningkatkan respon dari sel limfosit ThCD4⁺. Induksi ekspresi molekul MHC kelas II oleh IFN- γ terjadi pada berbagai macam sel, diantaranya sel fagosit mononuklear, sel endotel dan sel epitel. IFN- γ menghambat ekspresi molekul MHC kelas II di permukaan sel B yang bersifat *IL-4-dependent* (SNAPPER *et al.*, 1988).

IFN- γ juga meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I dan juga molekul β 2-mikroglobulin di permukaan dari berbagai macam tipe sel. Disamping itu juga meningkatkan ekspresi molekul-molekul atau protein permukaan yang lain seperti *intracellular adhesion molecule-1* dan B-7 yang terlibat dan bertanggung jawab atas proses kontak antara sel target dengan sel T, dan juga bertindak sebagai ko-stimulator. Dengan demikian berarti IFN- γ ikut meningkatkan atau mengoptimalkan aktivitas sitolitik limfosit T-sitotoksik (CD8)⁺ yang hanya mengenal antigen atau sel target apabila antigen tersebut dipresentasikan bersama molekul MHC kelas I. Dengan kata lain untuk diferensiasi penuh, sel T-CD8⁺ memerlukan sitokin yang diproduksi sel ThCD4⁺ atau kostimulator yang diekspresikan pada sel yang terinfeksi (SAMUEL, 2001).

Selain itu, perlu ditekankan bahwa IFN- γ memegang peran kunci dalam pemrosesan antigen intraseluler menjadi bentuk peptida antigenik sebelum diekspresikan ke permukaan sel bersama molekul MHC. Dengan cara memodifikasi aktivitas proteosom, yaitu suatu subunit kompleks enzim yang bertanggung jawab atas proses terjadinya peptida yang kemudian berikatan dengan molekul MHC kelas I (TIZARD, 2000).

Peranan interferon- γ (IFN- γ) terhadap inaktivasi virus

Efek anti-viral dari IFN- γ dilakukan dengan cara menghambat sintesis protein, adapun mekanismenya dalam mempromosi mekanisme resistensi seluler terhadap infeksi virus dijelaskan oleh SAMUEL (2001). Dengan adanya RNA *double-stranded* yang merupakan hasil atau produk samping dari replikasi viral, maka IFN- γ menginduksi dan mengaktivasi enzim 2'-5' oligoadenylate synthetase. Enzim yang telah aktif akan mempolimerisasi ATP menjadi *linked oligomer* yang akan mengaktivasi RNA sel dan selanjutnya RNA sel tersebut mendegradasi RNA *single-stranded* dan menghambat sintesis protein di dalam sel.

Sedangkan aktivitas biologis utama dari IFN- γ sebagai antiviral ekstrinsik dilakukan dengan cara langsung baik melalui respon imun non-spesifik maupun respon imun spesifik. IFN- γ merangsang

perkembangan sel Th1 dan meningkatkan aktivitas sitolitik sel NK dalam melisis sel-sel yang terinfeksi virus. IFN- γ meningkatkan ekspresi molekul MHC I yang diperlukan oleh sel CD8⁺ untuk mengenal antigen virus dan meningkatkan MHC II, sehingga aktivitas sebagai anti-viral dilakukan melalui respon imun seluler dan respon imun humoral (SAMUEL, 2001).

Peranan interferon- γ (IFN- γ) dalam imunitas humoral

Efek biologis IFN terhadap imunitas humoral dilakukan secara tidak langsung terhadap sel T atau secara langsung terhadap sel B dengan cara meregulasi secara langsung fungsi sel B, diantaranya: proliferasi dan perkembangan sel B, sekresi imunoglobulin (Ig) dan *switching* rantai berat imunoglobulin. Pengamatan diferensiasi dan proliferasi pada sel B mencit menunjukkan bahwa IFN- γ menghambat induksi *IL-4-dependent* dari ekspresi molekul MHC kelas II. IFN- γ dapat juga meningkatkan atau menghambat sekresi imunoglobulin oleh sel B mencit maupun manusia. Akan tetapi, di dalam proses ini efek IFN- γ tergantung pada tingkatan diferensiasi dari sel B, waktu yang tepat dari stimulasi IFN- γ dan asal dari stimulus pengaktivasi (TIZARD, 2000).

Pengaruh IFN- γ yang paling spesifik terhadap sel B adalah efek dalam mempengaruhi *switching* rantai berat imunoglobulin dilaporkan oleh COFFMAN *et al.* (1993), menunjukkan bahwa dalam *switching* kelas imunoglobulin akan menghasilkan isotipe Ig yang berbeda, dan akan membentuk fungsi efektor dalam tubuh yang berbeda pula. IgE adalah satu-satunya isotipe yang dapat berikatan dengan reseptor Fc ϵ pada sel mast dan basofil dan oleh karenanya dapat menghantar terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe cepat dan reaksi alergi. IFN- γ mengaktivasi makrofag dengan cara menginduksi IgG2a untuk berikatan dengan afinitas yang sangat tinggi pada reseptor Fc di permukaan makrofag mencit. Makrofag yang telah diaktivasi dapat dengan efisien mempergunakan antibodi isotipe IgG2a guna melakukan sitotoksitas seluler yang diprakarsai oleh *antibody dependent cellular cytotoxicity* (ADCC). IgG3 dapat melakukan agregasi sendiri (*self-aggregate*) sehingga dapat meningkatkan aktivitas opsonisasi dan bersama dengan IgG2a dapat berikatan dengan reseptor IgG CD16 pada sel NK dan menginduksi proses ADCC oleh sel NK. Melalui produksi IgG2a dan IgG3 serta melalui hambatan terhadap produksi isotipe IgE, IFN dapat memfasilitasi interaksi antara efektor seluler dan humoral di dalam respon imun serta meningkatkan pertahanan tubuh terhadap invasi bakteri dan virus (STEVENS *et al.*, 1988).

Pada prosedur *in vitro*, IFN- γ dapat secara langsung melakukan *switching* dari IgM menjadi

subtipe IgG2a di dalam sel B mencit yang distimulasi dengan LPS (*lipopolysaccharide*), dan *switching* dari IgM menjadi IgG2a dan IgG3 dalam sel B mencit yang distimulasi dengan produk sel T aktif (COFFMAN *et al.*, 1993). Disamping itu IFN- γ menghambat *switching* kelas Ig dalam sel B mencit yang diinduksi dengan IL-4 menjadi IgG1 atau IgE (SNAPPER *et al.*, 1988). Validitas dari efek IFN tersebut di atas dapat dibuktikan menggunakan hewan coba mencit yang disuntik dengan antiserum IgD spesifik guna mencapai aktivasi poliklonal dari sel B. Mencit tersebut akan memproduksi IgG1 dan IgE dalam jumlah yang besar, tetapi apabila sebelum penyuntikan antiserum IgD kepada mencit tersebut diberi IFN- γ , mencit tersebut akan memproduksi IgG2a dalam jumlah yang besar dan level IgG1 justru diturunkan. Jadi, IFN- γ merupakan regulator penting dari *switching* kelas imunoglobulin *in vivo* (TIZARD, 2000).

Peran IFN tipe I (α/β) terhadap proses di atas dibuktikan menggunakan mencit yang mengalami defisiensi reseptor untuk IFN- γ , IFN- α/β kemudian diinfeksi dengan virus LCMV (*lymphocytic choriomeningitis virus*) dan selanjutnya profil antibodi spesifik LCMV diidentifikasi. Ternyata level antibodi IgG2a spesifik LCMV di dalam sera sama antara mencit normal dengan mencit yang mengalami defisiensi IFN- α/β atau IFN- γ . Sebaliknya antibodi IgG2a serupa tidak diproduksi oleh mencit yang mengalami defisiensi kombinasi antara IFN- γ dan IFN- α/β (MOSKOPHIDIS *et al.*, 1994). Hal ini menunjukkan bahwa apabila diinduksi selama respon imun berlangsung, IFN tipe I dapat mempengaruhi efek IFN- γ dalam melakukan *switching* kelas imunoglobulin.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari pembahasan ini dapat disimpulkan bahwa zak aktif lidah buaya yaitu acemannan berpotensi sebagai imunostimulator yang menyebabkan respon imun berpolarisasi ke arah Th1. Pola respon imun ini sangat penting sebagai pertahanan terhadap patogen intraseluler seperti virus, beberapa jenis bakteri dan parasit. Pemanfaatan tanaman obat tradisional bukanlah diisolasi zat aktifnya melainkan dapat langsung digunakan oleh peternak. Untuk itu, masih perlu dilakukan penelitian tentang efek imunomodulasi tanaman lidah buaya secara *in vivo* pada hewan ternak coba.

DAFTAR PUSTAKA

- ABBAS, A.K., K.M. MURPHY and A. SHER. 1996. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 383: 787 – 793.

- ABU-SOUD, H.M. and D.J. STUEHR. 1993. Nitric oxide synthases reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 10769 – 10772.
- ANDERSON, K.P., E.H. FENNIE and T. YILMO. 1989. Enhancement of a secondary antibody response to vesicular stomatitis virus G protein by IFN- γ treatment at primary immunisation *J. Immun.* 140: 3599 – 3604.
- AVILA, H., F. HERRERA dan G. FRAILE. 1997. Cytotoxicity of a molecular weight fraction from *Aloe vera* gel. *Toxicol.* 35(9): 1423 – 1430.
- BLOCK, K.I. and M.N. MEAD. 2003. Immune system effects of Echinacea, Ginseng and Astragalus: A review. *Integrative cancer therapies.* 2(3): 247 – 267.
- CAO, M., O. SASAKI, A. YAMADA and J. IMANISHI. 1992. Enhancement of the protective effect of inactivated influenza virus vaccine by cytokines. *Vaccine* 10: 238 – 242.
- CHINNAH, A.D., M.A. BAIG, I.R. TIZARD and M.C. KEMP. 1992. Antigen dependent adjuvant activity of a polydispersed β -(1,4)-linked acetylated mannan (acemannan). *Vaccine* 10(8): 551 – 557.
- COFFMAN, R.L., D.A. LEBMAN and P. ROTHMAN. 1993. Mechanism and regulation of immunoglobulin isotype switching (Review). *Adv. Immunol.* 54: 229 – 270.
- DIEMER, I.H., P. QUERE, M. NACIRI and D.T. BOUT. 1998. Inhibition of *Eimeria tenella* development in vitro mediated by chicken macrophages and fibroblast treated with chicken cell supernatant with IFN- γ activity. *Avian Dis.* 42: 239 – 247.
- DJERABA, A. and P. QUERE. 2000. In vivo macrophage activation in chickens with Acemannan, a complex carbohydrate extracted from *Aloe vera*. *Int. J. Immunopharmacol.* 22: 365 – 372.
- GAZZINELLI, R.T., S. HIENY and A. SHER. 1993. IL-12 is required for the T-lymphocyte-independent induction of interferon gamma by an intracellular parasites and induces resistance in T-cell-deficient hosts. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 6115 – 6119.
- GULER, M.L., J.D. GORHAM and K.M. MURPHY. 1996. Genetic susceptibility to Leishmania: IL-12 responsiveness in Th1 cell development. *Science* 271: 984 – 987.
- HAKIM, L. 2002. Kajian strategis penelitian, pengembangan dan pemanfaatan obat alam Indonesia. *Pros. Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXI.* Surabaya. hlm. 9 – 17.
- HEATH, A.W., M.E. DEVEY, I.M. BROWN, C.E. RICHARDS and J.H.L. PLAYFAIR. 1989. Interferon-gamma as an adjuvant in immunocompromised mice. *Immunology* 67: 520 – 524.
- HSIEH, C.S., S.E. MACATONIA and K.M. MURPHY. 1993. Development of Th1 CD4⁺ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science* 260: 547 – 549.
- IKENO, Y., G.B. HUBBARD, S. LEE, B.P. YU and J.T. HERLIBY. 2002. The influence of long term *Aloe vera* ingestion on age related-disease in male Fischer 344 rats. *Phytother. Res.* 16(8): 712 – 718.
- KAUFMANN, P.B. 1999. Natural Product from plants, CRC Press, New York, pp. 172 – 184.
- KAUFMANN, S.H. 1993. Immunity to intracellular bacteria. *Annu. Rev. Immunol.* 11: 129 – 163.
- LAWMAN, M.J.P., M. CAMPOS, B.H. OHMANN, P. GRIEBEL and L.A. BABIUK. 1990. Recombinant cytokines and their therapeutic value in veterinary medicine. *In: Animal Biotechnology.* BABIUK, L.A. (Ed.). Pergamon Press, Oxford. pp. 63 – 106.
- LEE, J.K., M.K. YUNA and C.K. LEE. 2001. Acemannan purified from *Aloe vera* induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells. *Int J. Immunopharmacol.* 1(7): 1275 – 1284.
- LIEW, F.Y. and F.E.G. COX. 1991. Nonspecific defence mechanism: The role of nitric oxide. *Parasitology Today* 7: A17 – A21.
- LISSONI, P., S. ZERBINI and F. ROVELLI. 1998. Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus *Aloe vera* in untreatable advanced solid neoplasma. *Nat. Immun.* 16(1): 27 – 33.
- LOWENTHAL, J.W., B. LAMBRECHT, T.P. VAN DEN BERG, M.E. ANDREW, A.D.G. STROM and A.G.D. BEAN. 2000. Avian cytokines-the natural approach to therapeutics. *Developmental and Comparative Immunology.* 24: 355 – 365.
- MARCUS, P.I., L. VAN DER HEIDE and M.J. SEKELICK. 1999. Chicken interferon cation and avian viruses. I. Oral administration of interferon-gamma ameliorates Newcastle disease. *J. Interferon Cytokine Res.* 19: 881 – 885.
- MOSKOPHIDIS, D., M. BATTEGAY, M.A. BRUENDLER, E. LAIRE, I. GRESSER and R.M. ZINKERNAGEL. 1994. Resistance of lymphocytic choriomeningitis virus to alpha/beta interferon and to gamma interferon. *J. Virol.* 68(3): 1951 – 1955.
- PASARIBU, T., A.P. SINURAT dan T. PURWADARIA. 2005. Efektivitas bioaktif lidah buaya (*Aloe vera barbadensis*) di tingkat peternak komersial. *Pros. Seminar Nasional Peternakan dan Veteriner.* Bogor, 12 – 13 September 2005. Puslitbang Peternakan, Bogor. hlm. 727 – 732.
- RAHAYUNI, T. SUTARDI dan U. SANTOSO. 2002. Makroenkapsulasi Ekstrak lidah buaya (*Aloe vera*): Uji karakteristik makroenkapsulasi dan aktivitas antioksidannya. *Agrosains.* 15(3): 391 – 402.
- REINER, S.L. and R.M. LOCKSLEY. 1995. The regulation of immunity to *Leishmania mayor* (review). *Annu. Rev. Immunol.* 13: 151 – 177.
- SAMUEL, C.E. 2001. Antiviral actions of interferon. *Clinical Microbiol. Rev.* 14(4): 778 – 809.

- SHER, A. and R.M. COFFMAN. 1992. Regulation of immunity to parasites by T cells and T cell-derived cytokines. *Annu. Rev. Immunol.* 10: 385 – 409.
- SINURAT, A.P., T. PURWADARIA, M.H. TOGATOROP dan T. PASARIBU. 2003. Pemanfaatan bioaktif tanaman sebagai *feed additive* pada ternak unggas: Pengaruh pemberian gel lidah buaya atau ekstraknya dalam ransum terhadap penampilan ayam pedaging. *JITV* 8(3): 139 – 145.
- SNAPPER, C.M., C. PESHEL and W.E. PAUL. 1988. IFN- γ stimulates IgG2a secretion by murine B cells stimulated with bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol.* 140: 2121 – 2127.
- SPELMAN, K., J.J. BURNS, D. NICHOLS, N. WINTERS, S. OTTERSBERG and M. TENBORG. 2006. Modulation of cytokine expression by traditional medicines: A review of herbal immunomodulators. *Alternative Med. Rev.* 11: 128 – 146.
- STEVENS, T.L., A. BOSSIE, V.M. SANDERS, R. FERNANDEZ-BOTRAN, R.L. COFFMAN, T.R. MOSMANN and E.S. VIETTA. 1988. Regulation of antibody isotype by subsets of antigen-specific helper T-cells. *Nature.* 334: 255 – 258.
- STUART, R.W., D.L. LEFKOWITZ and S.S. LEFKOWITZ. 1997. Upregulation of phagocytosis and candidicidal activity of macrophages exposed to the immunostimulant acemannan. *Int. J. Immunopharmacol.* 19(2): 75 – 82.
- SUMARYONO, W. 2002. Penelitian obat tradisional Indonesia dan strategi peningkatannya. *Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXI*. Surabaya. hlm. 1 – 8.
- TIZARD, I.R. 2000. *Immunology: An Introduction*. 6th Ed. New York: Saunders College Publishing. pp. 98 – 161.
- TRINCHIERI, G. 1995. Interleukin-12: A proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 13: 251 – 276.
- WOMBLE, D. and J.H. HELDEMAN. 1988. Enhancement of allo-responsiveness of human lymphocytes acemannan. *Int. J. Immunopharmacol.* 10(8): 967 – 974.
- ZHANG, L. and I.L. TIZARD. 1996. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from *Aloe vera* gel. *Immunopharmacol.* 35(2): 119 – 128.
- ZHOU, Y., Y. FENG and H. YANG. 2003. 90 days subchronic toxicity study of Aloe whole- leaf powder. *Wei Sheng Yan Jiu.* 32(6): 590 – 593.